

Mémoire de Maîtrise en médecine No 5511

Agrégations familiales de la structure et de la qualité du sommeil dans la cohorte SKIPOGH

(Familial aggregation of sleep structure and quality in the
SKIPOGH cohort)

Etudiant

Paul Cuenot

Tuteur

Professeur Raphaël Heinzer
Médecin chef et directeur du CIRIS

Co-tuteur

Docteur PD José Haba Rubio
Médecin agréé, CIRIS

Experte

Professeure Murielle Bochud
Directrice de l'IUMSP

Lausanne, 15.12.2018

Table des matières

| | |
|---|----|
| <i>Abstract</i> | 3 |
| <i>Introduction</i> | 4 |
| <i>Méthodologie</i> | |
| <i>Participants</i> | 6 |
| <i>Questionnaire sur le sommeil</i> | 7 |
| <i>Polysomnographie</i> | 7 |
| <i>Analyse spectrale</i> | 8 |
| <i>Analyse statistique</i> | 8 |
| <i>Résultats</i> | |
| <i>Résultats issus de l'analyse sur la cohorte SKIPOGH</i> | 9 |
| <i>Résultats issus de l'analyse sur la cohorte HypnoLaus</i> | 13 |
| <i>Discussion</i> | |
| <i>Analyse des résultats issus de la cohorte SKIPOGH</i> | 17 |
| <i>Confirmation des résultats avec la deuxième cohorte (HypnoLaus)</i> | 20 |
| <i>Autres comparaisons avec les études précédentes</i> | 20 |
| <i>Points forts et limites de l'étude</i> | 21 |
| <i>Etudes futures</i> | 21 |
| <i>Conclusion</i> | 21 |
| <i>Bibliographie</i> | 21 |
| <i>Annexe : Tableaux des résultats obtenus avec la population HypnoLaus</i> | 25 |

Abstract

Introduction

Très peu de données sont disponibles concernant l'héritabilité de la structure et de la qualité du sommeil et aucune étude en particulier n'a été faite au sujet d'agrégations familiales des caractéristiques du sommeil en utilisant une analyse en cluster.

Nous avons essayé de déterminer s'il existe des agrégations de la structure et de la qualité du sommeil plus importantes entre les membres d'une même famille que parmi les participants non apparentés.

Méthode

Grâce à l'étude SKIPOGH, nous disposons d'enregistrements polysomnographiques du sommeil de 195 personnes regroupées en clusters familiaux ainsi qu'un questionnaire concernant leur sommeil. Nous avons ensuite utilisé les données polysomnographiques de la cohorte de la population générale HypnoLaus pour tenter de confirmer les résultats obtenus avec la cohorte SKIPOGH. Deux méthodes d'analyse statistique ont été utilisées, la première en utilisant les données polysomnographiques de la cohorte SKIPOGH et la deuxième en utilisant les données polysomnographiques de la cohorte HypnoLaus. Deux modèles de normalisation ont également été appliqués, le premier en normalisant pour l'âge et le sexe et le deuxième en normalisant pour l'âge, le sexe et en effectuant une « winsorisation » permettant de faire abstraction des valeurs extrêmes.

Résultats

Nous avons observé une héritabilité de la structure du sommeil variant de 34 à 89% en fonction des bandes de fréquences de l'électroencéphalogramme et des stades du sommeil. Les héritabilités les plus élevées ont été retrouvées dans le stade 2 du sommeil (N2) et dans le sommeil non-REM. Concernant les bandes de fréquences, les ondes alpha, beta, thêta et sigma sont les plus hértables. Les ondes delta semblent globalement moins hértables. Les héritabilités les plus élevées concernent les ondes alpha, thêta et lowsigma lors du stade 2 du sommeil avec respectivement 81%, 89% et 86%, ainsi que les ondes beta et lowsigma pendant le sommeil non-REM avec respectivement 85% et 88%. Le score à l'échelle de somnolence d'Epworth est hértable à hauteur d'environ 52%. Concernant les troubles respiratoires au cours du sommeil, nous retrouvons une forte héritabilité des index de désaturation d'oxygène 3%, ODI 4% et ODI 6% à hauteur de respectivement 67%, 60-72% et 38-45%. Finalement, les résultats concernant les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil sont également significatifs avec une héritabilité de 48 à 53 % selon le modèle de normalisation utilisé.

Conclusion

Certains patterns de l'architecture du sommeil semblent être fortement influencés par le patrimoine génétique sous-jacent. Cette influence semble également concerner d'autres

problèmes liés au sommeil comme les troubles respiratoires nocturnes, les mouvements périodiques des jambes ainsi que les plaintes de somnolence diurne.

Introduction

Le sommeil est un phénomène universel et occupe près d'un tiers de notre vie. Pourtant nous ne connaissons toujours pas ses fonctions, bien que de nombreuses théories ont été proposées (1). Les problèmes et plaintes liées au sommeil touchent une large proportion de la population : 83,8% des hommes et 60,8% des femmes ont un nombre d'apnées du sommeil supérieur à la normalité (2) ; le syndrome d'apnées du sommeil (avec des symptômes de fatigue durant la journée en plus des apnées nocturnes) touche 20% des hommes d'âge moyen et pratiquement 6% des femmes d'âge moyen (3) ; le syndrome des jambes sans repos touche 6-12% de la population (4) ; 27% de la population est concernée par des insomnies occasionnelles et 9% par des insomnies chroniques (5).

L'influence du patrimoine génétique sur les caractéristiques du sommeil est connue depuis longtemps.

A propos de l'architecture du sommeil :

Déjà en 1983, l'étude de l'électroencéphalogramme (EEG) nocturne de 14 paires de jumeaux monozygotes (MZ) et 14 paires de jumeaux dizygotes (DZ) par Webb et Campbell avait montré une corrélation significative de l'efficacité du sommeil (latence d'endormissement, nombre et durée des réveils nocturnes) entre les jumeaux monozygotes (6). Par la suite, de nombreuses études sur des jumeaux ou sur des familles sont venues confirmer et préciser ces résultats. En 1989, Linkowski et al. démontrent que la variabilité du sommeil profond est en grande partie génétiquement déterminée alors que le sommeil léger et le sommeil REM sont plus dépendants de l'environnement (7). En 1996, Van Beijsterveldt et al. ont évalué l'héritabilité (proportion de la variation due au patrimoine génétique) des fréquences delta, thêta, alpha et beta de respectivement à 76%, 89%, 89% et 86% en analysant l'EEG de 213 paires de jumeaux adolescents, 91 paires monozygotes et 122 paires dizygotes. Ils ont conclu que l'activité électrique cérébrale est une des caractéristiques les plus hérissables chez les humains (8). En 1999, Linkowski signale que l'héritabilité des ondes lentes du sommeil (stade 3) est estimée à environ 50% (9). En 2005, De Gennaro et al. utilisent le terme d'empreinte électroencéphalographique du sommeil humain, le spectre des fréquences entre 8 et 15,5 hertz chez 10 participants restant identique chaque nuit même en perturbant celle-ci avec des privations de sommeil durant le sommeil à ondes lentes (10). En 2006, Buckelmüller et al. découvrent et expliquent pourquoi la variation intra-individuelle entre la première et la deuxième moitié de nuit est presque similaire à la variation interindividuelle. Ceci est dû au fait qu'en début de nuit, les ondes lentes (delta et thêta ($\approx 0,5-8$ HZ)) sont plus présentes qu'en fin de nuit (11). En 2008, Ambrosius et al. identifient une importante influence génétique sur la composition du spectre des fréquences EEG durant le sommeil non-REM, en particulier pour le spectre des fréquences delta, thêta, alpha et sigma, ce qui concorde avec les connaissances établies à propos de la détermination génétique du spectre EEG pendant l'éveil. Cela supporte l'hypothèse d'un mécanisme neuronal commun générant les oscillations EEG,

indépendamment de l'état de vigilance (12). La même année, De Gennaro et al. confirment leur étude de 2005 concernant l'empreinte électro-encéphalographique en enregistrant le sommeil de 40 jumeaux monozygotes et dizygotes durant un sommeil habituel et durant un sommeil intensifié suite à un éveil prolongé. Leurs résultats montrent une similitude du sommeil largement plus grande entre les jumeaux monozygotes qu'entre les jumeaux dizygotes, l'héritabilité du spectre entre 8 et 16 hertz est estimée à 96% (13). En 2011, Tarokh et al. montrent que malgré d'importants changements corticaux, la composition du spectre des fréquences EEG de sommeil est largement préservée durant le développement à l'adolescence (14). En 2012, Kalak et al. démontrent l'existence d'une relation entre les caractéristiques du sommeil des parents et celles de leurs enfants, plus particulièrement entre les caractéristiques du sommeil de la mère et celles de leurs enfants (15). En 2014, une étude menée sur des jumeaux durant leurs trois premiers mois de vie par Vucinovic et al. montre une influence génétique importante sur le spectre des fréquences alpha, sigma et beta durant le sommeil non-REM, et que la plus grande différence entre les monozygotes et dizygotes semble être dans l'intervalle des fréquences delta (16). En 2015, grâce à une étude sur les jumeaux, Adamczyk et al. révèlent que la morphologie du spectre des fréquences EEG a une similarité parmi les monozygotes presque autant grande que la stabilité intra-individuelle (17). Très récemment, en 2018, Cox et al. mentionnent que le profil EEG d'une personne est extrêmement stable et reconnaissable parmi plusieurs profils EEG même plusieurs mois après le premier enregistrement (18). Cette même année, Vucinovic et al. mettent en évidence une évolution de la puissance de spectre des fréquences delta avec la croissance chez des jumeaux : entre la 38^{ème} et la 52^{ème} semaine de vie, les fréquences delta 1 (0.5 – 2 Hertz) diminuent et les fréquences delta 2 (2.25 – 3.75 Hertz) augmentent, indépendamment de la zygosity et des stades de sommeil (19).

A propos des troubles respiratoires du sommeil et des mouvements périodiques des jambes :

Une étude sur l'agrégation familiale des apnées obstructives du sommeil a été menée en 1995 par Redline et al. sur 561 participants appartenant à 91 familles. Sur les 91 familles, 32 avaient plusieurs membres de la famille touchés, 30 avaient un seul membre concerné et 29 avaient aucun membre concerné. Les troubles respiratoires étaient plus prévalents parmi les apparentés (21%) que parmi les voisins du quartier utilisés comme contrôle (12%) (20). La même année, une étude faite par Guilleminault et al. chez 157 sujets montrait une fréquence plus élevée de troubles du sommeil parmi les apparentés des cas index que parmi leurs amis (21). En 2000, Holberg et al. ont effectué une étude sur 2019 cas appartenant à 584 familles et ont observé une corrélation significative pour le ronflement entre la mère et les enfants ainsi qu'entre les enfants mais pas entre le père et les enfants. Pour les apnées du sommeil, une corrélation significative parents-fille est a été rapportée mais il n'y avait par contre pas de corrélation parents-fils ni entre enfants (22). En 2004, une étude faite par Desai et al. sur 933 paires de jumeaux monozygotes et 1004 paires de jumeaux dizygotes avec des questionnaires sur les symptômes d'apnées et de jambes sans repos montre une concordance plus haute parmi les monozygotes que parmi les dizygotes et une héritabilité d'environ 52% pour les ronflements perturbateurs du sommeil, 48% pour la somnolence diurne, 54% pour les jambes sans repos et 60% pour les secousses des jambes (23). En 2006, Schwab et al. démontrent

pour la première fois une agrégation familiale du volume des tissus mous des voies aériennes supérieures avec une héritabilité de 37.5%, en utilisant l'IRM (24). En 2016, De Paula et al. découvrent une héritabilité d'environ 25 % de l'index apnée-hypopnées dans une population de 587 personnes issues d'un village brésilien (25).

A propos des insomnies :

En 2012, Wing et al. ont mis en évidence une héritabilité d'environ 50-60% des insomnies avec un risque relatif d'environ 2.50 pour les individus de la famille de la personne souffrant d'insomnies (26).

Malgré toutes ces données, d'après nos connaissances, aucune étude n'a été faite au sujet d'agrégations familiales des caractéristiques du sommeil en utilisant une analyse en cluster. Grâce à l'étude SKIPOGH, nous disposons d'enregistrements polysomnographiques du sommeil de 195 personnes regroupées en cluster familiaux, ainsi que d'un questionnaire à propos de leur sommeil. Nous avons voulu déterminer s'il existe des agrégations de la structure et de la qualité du sommeil plus importantes entre les membres d'une même famille que parmi les participants non apparentés. Comme nous disposons également des enregistrements polysomnographiques de la cohorte HypnoLaus (effectuée en population générale), nous avons voulu confirmer nos résultats grâce à cette deuxième population.

Méthodologie

Participants

SKIPOGH (Swiss Kidney Project on Genes in Hypertension) est une étude transversale multicentrique (Lausanne, Genève et Berne) basée sur 1128 habitants de Suisse appartenant à 271 familles (27). Cette étude a pour but d'examiner le rôle des gènes et de la fonction rénale dans la régulation de la pression artérielle et dans l'hypertension. Dans le cadre de cette étude, 195 sujets recrutés à Lausanne ont également accepté d'effectuer un enregistrement polysomnographique (PSG) à domicile. La distribution des participants selon les familles est résumée dans le tableau 1. Les cas index de l'étude SKIPOGH Lausanne ont été sélectionnés au hasard dans la population de l'étude CoLaus à Lausanne. Le recrutement a commencé en décembre 2009 et s'est terminé en avril 2012 à Lausanne. Les critères d'inclusion dans l'étude SKIPOGH ont été les suivants : (a) âge minimum de 18 ans ; (b) origine Européenne (définie comme ayant ses parents et grands-parents nés en Europe) ; (c) au moins un et idéalement trois membres de sa famille au premier degré voulant participer à l'étude.

Tous les participants à l'étude SKIPOGH ont donné leur consentement par écrit. L'étude SKIPOGH a été approuvée par la Commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain du canton de Vaud (CER-VD).

Tableau 1 : Distribution des participants selon le nombre de personnes dans chaque famille

| |
|----------------------------|
| 33 familles de 1 sujet |
| 25 familles de 2 sujets |
| 14 familles de 3 sujets |
| 7 familles de 4 sujets |
| 4 familles de 5 sujets |
| 1 famille de 6 sujets |
| 1 famille de 7 sujets |
| Pas de famille de 8 sujets |
| 1 famille de 9 sujets |

Les 2121 participants à l'étude HypnoLaus ont été recrutés au hasard dans la population de la cohorte CoLaus/PsyCoLaus (échantillon représentatif de la population générale adulte de Lausanne) entre le 1^{er} septembre 2009 et le 30 juin 2013 et ont eu un examen de leur sommeil par polysomnographie à domicile à Lausanne. La CER-VD a également approuvé l'étude HypnoLaus ainsi que l'étude CoLaus/PsyCoLaus et tous les participants ont donné leur consentement éclairé.

Questionnaire sur la somnolence diurne

Tous les participants ont rempli un questionnaire pour évaluer leur somnolence : l'échelle de somnolence d'Epworth (Epworth Sleepiness Scale (ESS)). Cette échelle est largement utilisée pour évaluer la somnolence dans la population générale et lors de différents troubles du sommeil (28). Les scores plus hauts que 10 (échelle de 0 à 24) sont considérés comme témoignant d'une somnolence diurne excessive.

Polysomnographie (PSG)

Les participants ont été équipés d'un enregistreur PSG (Titanium, Embla Flaga, Reykjavik, Iceland) entre 17h00 et 20h00 au Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil (Centre hospitalier universitaire vaudois, Suisse). Chaque enregistrement a été effectué à domicile et comprenait 18 canaux : 6 pour l'électroencéphalogramme, 2 pour l'électrooculogramme, 3 pour l'électromyogramme de surface (un sous-mentonnier et deux pour les muscles tibiaux antérieurs, droit et gauche), un pour l'électrocardiogramme, un pour la pression nasale, un pour la ceinture thoracique, un pour la ceinture abdominale, un pour la position corporelle, un pour la saturation en oxygène et un pour la pulsation cardiaque.

Tous les enregistrements ont été scorés manuellement par deux techniciens expérimentés, en époques de 30 sec, en utilisant le programme Somnologica (Version 5.1.1, by Embla Flaga, Reykjavik, Iceland). Les stades du sommeil et les microéveils ont été scorés selon les critères de 2007 de l'académie américaine de médecine du sommeil (American Academy of Sleep Medicine (AASM) (29). Les apnées/hypopnées ont été scorées selon les règles de 2012 de l'AASM (30). Les mouvements périodiques des jambes (MPJS) ont été scorés selon les critères WASM (31).

Les variables analysées sont : le temps total de sommeil (la somme de chaque stade du sommeil depuis l'endormissement jusqu'au réveil) ; la durée d'éveil après endormissement (en minutes) ; le pourcentage des stade 1, stade 2, sommeil à ondes lentes (stade 3) et sommeil REM (pourcentage du temps total de sommeil dans chaque stade) ; efficacité du sommeil (ratio entre la durée totale de sommeil et le temps passé au lit) ; l'index de microéveils (nombre de microéveil(s) par heure) ; l'index de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (nombre de mouvement(s) par heure) ; le nombre d'apnées/hypopnées par heure de sommeil (apnea-hypopnea index (AHI)) ; les indexes de désaturation en oxygène (ODI : nombre de désaturation(s) par heure).

Analyse spectrale

Les données ont été récoltées avec une fréquence d'acquisition de 256 Hz. Les dérivation EEG C3-M2 ont été utilisées pour l'analyse spectrale. Les signaux ont été filtrés avec un filtre passe-haut (EEG et EOG : - 3 dB à 0,5 Hz ; EMG : 10 Hz), avec un filtre passe-bas (EEG : - 3 dB à 35 Hz ; EMG : 70 Hz) et avec un filtre « notch » à 50 Hz. Le spectre de puissance des périodes consécutives de 30 secondes (moyenne de périodes de 4 secondes avec 50% de chevauchement, fenêtre d'Hamming, résolution de fréquence de 0,25 Hz) pour le sommeil NREM et pour le sommeil REM a été calculé en utilisant le programme Matlab. Ce programme effectue dans un premier temps une identification et une exclusion des artefacts, puis dans un deuxième temps, il détermine la puissance absolue et la puissance relative (en pourcentage du spectre total) des différentes bandes de fréquences de l'EEG grâce à une transformation de Fourier (fast fourier transform). Cette transformation permet de diviser un échantillon de signal en ses composantes fréquentielles ayant chacune leur amplitude et leur phase. Toutes les périodes contenant des artefacts ont été retirées de l'analyse spectrale. Les cycles REM et NREM ont été définis selon Feinberg et Floyd (32). Les compositions spectrales EEG ont été définies comme suit : delta (0,75 – 4,5 Hz), theta (4,75 – 8 Hz), alpha (8,25 – 11 Hz), fuseaux lents (11,25 – 13 Hz), fuseaux rapides (13,25 – 15 Hz) et beta (15 – 25 Hz).

Analyse statistique

Deux méthodes statistiques ont été utilisées pour ce travail. La première méthode (S.A.G.E. : Statistical Analysis in Genetic Epidemiology) a été utilisée pour analyser les données de la cohorte SKIPOGH et consiste en une régression linéaire dans laquelle la variance résiduelle totale est divisée, après régression sur les covariables, en la somme d'une composante additive polygénique, une composante de fratrie stochastique et une composante individuelle aléatoire. L'héritabilité a été estimée en divisant la composante polygénique par la variance résiduelle totale. Les variables ont été ajustées pour l'âge et le sexe en utilisant une régression linéaire. Pour cette première méthode, un résultat est considéré comme significatif si la valeur de p est inférieure à 0.025. La deuxième méthode (CGTA) a été utilisée pour confirmer les résultats de la cohorte SKIPOGH en utilisant les données de la cohorte HypnoLaus. Cette deuxième méthode permet d'estimer l'héritabilité au sens strict, c'est à dire, l'effet additif total de tous les SNPs génotypés pour un trait continu. Cette deuxième méthode est basée sur l'hypothèse que l'effet standardisé des SNPs a une distribution normale et applique un « modèle effet-aléatoire » pour estimer la variance de cette distribution. Une p -value de 0.01 est utilisée pour déterminer la significativité des résultats avec cette méthode statistique.

Deux modèles de normalisation ont été utilisés. Le premier modèle consiste en une normalisation pour l'âge et le sexe et le deuxième consiste en une normalisation pour l'âge, le sexe et en effectuant une winsorisation. La winsorisation est une technique statistique de traitement des valeurs extrêmes d'un échantillon qui consiste à établir une limite sur des quantiles pour ensuite ramener à ces valeurs celles qui se situent au-delà. Un éventuel changement des résultats avec la winsorisation indique donc des valeurs extrêmes importantes.

Résultats

Résultats issus de la cohorte SKIPOGH

La première partie montre les résultats obtenus dans la population de la cohorte SKIPOGH en utilisant la méthode statistique S.A.G.E. Les résultats sont exposés en pourcentage héritable (abrégé H% dans le tableau) avec la p-value en fonction du stade du sommeil (stade 1 : N1 ; stade 2 : N2 ; stade 3 : N3 ; sommeil REM ; l'ensemble des stades 1,2,3 : sommeil non-REM : (NREM) et en fonction de la fréquence des activités électriques cérébrales. Le tableau 2 expose les résultats en considérant les données en valeurs relatives. Le tableau 3 expose les résultats en considérant les données en valeurs absolues. Le tableau 4 expose les résultats concernant le reste des données de l'architecture du sommeil, concernant notamment les troubles respiratoires au cours du sommeil et concernant les mouvements périodiques des jambes.

On constate une héritabilité significative pour différentes bandes de fréquences, ainsi que pour le stade 1, l'index de microéveils, le ESS, les paramètres respiratoires et les mouvements périodiques des jambes. L'héritabilité semble être la plus importante lors du sommeil non-REM et plus précisément lors du stade 2 du sommeil.

De manière générale, le sommeil REM semble être moins héritable (environ 45%) que le sommeil non-REM. Le substrat génétique semble donc être d'une moins grande importance pour les ondes EEG de cette partie du sommeil.

*Tableau 2 : Résultats en termes de pourcentage héritable (H%) selon le stade du sommeil, les différentes bandes de fréquences de l'activité électrique cérébrale (EEG) et selon le modèle de normalisation utilisé. Les résultats de ce tableau sont obtenus en utilisant les données en **valeurs relatives**. Les résultats marqués « / » correspondent à une impossibilité d'analyse des données par la méthode statistique utilisée. Les résultats statistiquement significatifs sont marqués en rouge.*

Premier modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe)

Deuxième modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe avec winsorisation)

| Stade | Fréquence | H% | P-value | Stade | Fréquence | H% | P-value |
|-----------|--------------|-----------|------------------|-----------|--------------|-----------|------------------|
| N1 | ALPHA | 17 | 0.160 | N1 | ALPHA | 24 | 0.094 |
| N1 | BETA | 45 | 0.014 | N1 | BETA | 43 | 0.020 |
| N1 | DELTA | / | / | N1 | DELTA | / | / |
| N1 | HIGHSIGMA | 2 | 0.462 | N1 | HIGHSIGMA | / | / |
| N1 | LOWSIGMA | 17 | 0.207 | N1 | LOWSIGMA | 23 | 0.152 |
| N1 | SIGMA | 7 | 0.373 | N1 | SIGMA | 14 | 0.274 |
| N1 | SLOW | 34 | 0.046 | N1 | SLOW | 27 | 0.067 |
| N1 | THETA | 58 | 0.001 | N1 | THETA | 58 | 0.001 |
| N2 | ALPHA | 75 | <0.001 | N2 | ALPHA | 81 | <0.001 |
| N2 | BETA | 45 | 0.014 | N2 | BETA | 43 | 0.020 |
| N2 | DELTA | 40 | 0.035 | N2 | DELTA | 49 | 0.009 |

| | | | | | | | | |
|------|-----------|----|--------|--|------|-----------|----|--------|
| N2 | HIGHSIGMA | 30 | 0.056 | | N2 | HIGHSIGMA | 41 | 0.013 |
| N2 | LOWSIGMA | 77 | <0.001 | | N2 | LOWSIGMA | 76 | <0.001 |
| N2 | SIGMA | 48 | 0.004 | | N2 | SIGMA | 46 | 0.006 |
| N2 | SLOW | 52 | 0.004 | | N2 | SLOW | 54 | 0.004 |
| N2 | THETA | 89 | <0.001 | | N2 | THETA | 73 | <0.001 |
| N3 | ALPHA | 76 | <0.001 | | N3 | ALPHA | 63 | <0.001 |
| N3 | BETA | 45 | 0.014 | | N3 | BETA | 43 | 0.020 |
| N3 | DELTA | 34 | 0.045 | | N3 | DELTA | 33 | 0.035 |
| N3 | HIGHSIGMA | 38 | 0.024 | | N3 | HIGHSIGMA | 32 | 0.038 |
| N3 | LOWSIGMA | 56 | <0.001 | | N3 | LOWSIGMA | 46 | 0.003 |
| N3 | SIGMA | 29 | 0.053 | | N3 | SIGMA | 27 | 0.058 |
| N3 | SLOW | 28 | 0.071 | | N3 | SLOW | 29 | 0.067 |
| N3 | THETA | 59 | 0.001 | | N3 | THETA | 60 | 0.001 |
| REM | ALPHA | 34 | 0.023 | | REM | ALPHA | 37 | 0.018 |
| REM | BETA | 45 | 0.014 | | REM | BETA | 44 | 0.020 |
| REM | DELTA | 27 | 0.125 | | REM | DELTA | 37 | 0.053 |
| REM | HIGHSIGMA | 41 | 0.057 | | REM | HIGHSIGMA | 50 | 0.009 |
| REM | LOWSIGMA | 53 | 0.010 | | REM | LOWSIGMA | 56 | 0.003 |
| REM | SIGMA | 48 | 0.022 | | REM | SIGMA | 61 | 0.001 |
| REM | SLOW | 36 | 0.028 | | REM | SLOW | 41 | 0.007 |
| REM | THETA | 59 | <0.001 | | REM | THETA | 54 | 0.001 |
| NREM | ALPHA | 76 | <0.001 | | NREM | ALPHA | 77 | <0.001 |
| NREM | BETA | 85 | <0.001 | | NREM | BETA | 74 | <0.001 |
| NREM | DELTA | 35 | 0.054 | | NREM | DELTA | 42 | 0.021 |
| NREM | HIGHSIGMA | 36 | 0.031 | | NREM | HIGHSIGMA | 44 | 0.009 |
| NREM | LOWSIGMA | 76 | <0.001 | | NREM | LOWSIGMA | 70 | <0.001 |
| NREM | SIGMA | 51 | 0.002 | | NREM | SIGMA | 47 | 0.006 |
| NREM | SLOW | 53 | 0.002 | | NREM | SLOW | 50 | 0.004 |
| NREM | THETA | 74 | <0.001 | | NREM | THETA | 62 | 0.001 |

Tableau 3 : Résultats en termes de pourcentage héritable (H%) selon le stade du sommeil, les différentes bandes de fréquences de l'activité électrique cérébrale et selon le modèle de normalisation utilisé. Les résultats de ce tableau sont obtenus en utilisant les données en **valeurs absolues**. Les résultats marqués « / » correspondent à une impossibilité d'analyse des données par la méthode statistique utilisée. Les résultats statistiquement significatifs sont marqués en rouge.

Premier modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe)

Deuxième modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe avec winsorisation)

| Stade | Fréquence | H% | P-value | Stade | Fréquence | H% | P-value |
|-------|-----------|----|---------|-------|-----------|----|---------|
| N1 | ALPHA | 48 | 0.007 | N1 | ALPHA | 48 | 0.005 |

| | | | | | | | | |
|-------------|------------------|--------------|------------------|--|-------------|------------------|-----------|------------------|
| N1 | BETA | / | / | | N1 | BETA | / | / |
| N1 | DELTA | 53 | 0.003 | | N1 | DELTA | 52 | 0.005 |
| N1 | HIGHSIGMA | 48 | 0.013 | | N1 | HIGHSIGMA | 36 | 0.031 |
| N1 | LOWSIGMA | 55 | 0.009 | | N1 | LOWSIGMA | 56 | 0.004 |
| N1 | SIGMA | 55 | 0.008 | | N1 | SIGMA | 47 | 0.009 |
| N1 | SLOW | <1 | <0.001 | | N1 | SLOW | 41 | 0.023 |
| N1 | THETA | / | / | | N1 | THETA | 49 | / |
| N2 | ALPHA | 65 | <0.001 | | N2 | ALPHA | 62 | <0.001 |
| N2 | BETA | / | / | | N2 | BETA | / | / |
| N2 | DELTA | 52 | 0.002 | | N2 | DELTA | 75 | <0.001 |
| N2 | HIGHSIGMA | 47 | 0.011 | | N2 | HIGHSIGMA | 51 | 0.005 |
| N2 | LOWSIGMA | 86 | <0.001 | | N2 | LOWSIGMA | 71 | <0.001 |
| N2 | SIGMA | 77 | <0.001 | | N2 | SIGMA | 70 | <0.001 |
| N2 | SLOW | / | / | | N2 | SLOW | 65 | <0.001 |
| N2 | THETA | / | / | | N2 | THETA | 70 | <0.001 |
| N3 | ALPHA | 76 | <0.001 | | N3 | ALPHA | 62 | <0.001 |
| N3 | BETA | / | / | | N3 | BETA | / | / |
| N3 | DELTA | 42 | 0.009 | | N3 | DELTA | 57 | 0.001 |
| N3 | HIGHSIGMA | 57 | 0.004 | | N3 | HIGHSIGMA | 59 | <0.001 |
| N3 | LOWSIGMA | / | / | | N3 | LOWSIGMA | 72 | <0.001 |
| N3 | SIGMA | / | / | | N3 | SIGMA | 57 | 0.002 |
| N3 | SLOW | 48 | 0.003 | | N3 | SLOW | 49 | 0.003 |
| N3 | THETA | 78 | <0.001 | | N3 | THETA | 77 | <0.001 |
| REM | ALPHA | 39 | 0.020 | | REM | ALPHA | 36 | 0.028 |
| REM | BETA | / | / | | REM | BETA | / | / |
| REM | DELTA | / | / | | REM | DELTA | 48 | 0.008 |
| REM | HIGHSIGMA | 50 | 0.014 | | REM | HIGHSIGMA | 36 | 0.038 |
| REM | LOWSIGMA | 42 | 0.026 | | REM | LOWSIGMA | 32 | 0.059 |
| REM | SIGMA | 45 | 0.022 | | REM | SIGMA | 34 | 0.048 |
| REM | SLOW | / | / | | REM | SLOW | 43 | 0.020 |
| REM | THETA | 57 | <0.001 | | REM | THETA | 46 | 0.005 |
| NREM | ALPHA | 67 | <0.001 | | NREM | ALPHA | 61 | <0.001 |
| NREM | BETA | / | / | | NREM | BETA | 58 | 0.004 |
| NREM | DELTA | 42 | 0.013 | | NREM | DELTA | 65 | <0.001 |
| NREM | HIGHSIGMA | 49 | 0.007 | | NREM | HIGHSIGMA | 55 | 0.002 |
| NREM | LOWSIGMA | 88 | <0.001 | | NREM | LOWSIGMA | 74 | <0.001 |
| NREM | SIGMA | 74 | <0.001 | | NREM | SIGMA | 67 | <0.001 |
| NREM | SLOW | 59 | <0.001 | | NREM | SLOW | 67 | <0.001 |
| NREM | THETA | 68 | 0.009 | | NREM | THETA | 76 | <0.001 |

Tableau 4 : Résultats en termes de pourcentage héritable (H%) selon la variable analysée et selon le modèle de normalisation utilisé. S1% : temps de sommeil passé en stade 1 en pourcentage, S1.MIN : temps de sommeil passé en stade 1 en minutes, S2% : temps de sommeil passé en stade 2 en pourcentage, S2.MIN : temps de sommeil passé en stade 2 en minutes, SWS% : temps de sommeil passé en stade 3 en pourcentage, SWS.MIN : temps de sommeil passé en stade 3 en minutes, REM% (rapid eye movement) : temps de sommeil passé en stade REM en pourcentage, REM.MIN : temps de sommeil passé en stade REM en minutes, RLFSO (REM LATENCY FROM SLEEP ONSET) : latence d'apparition du sommeil REM, TST : (total sleep time) : temps de sommeil total, TAI (total arousal index) : nombre de microéveil(s) par heure de sommeil, SLEEP EFFICIENCY : temps total de sommeil divisé par le temps passé au lit, WASO (wake up after sleep onset) : temps passé éveillé après l'endormissement, ESS (Epworth Sleepiness Scale) : score à l'échelle de somnolence d'Epworth, BMI (body mass index) : poids divisé par la taille au carré, AHI (apnea-hypopnea index) : nombre d'apnées et hypopnées par heure, ODI3 (oxygen desaturation index de >3%) : nombre de désaturation de plus de 3% par heure de sommeil, ODI4 (oxygen desaturation index de >4%) : nombre de désaturation de plus de 4% par heure de sommeil, ODI6 (oxygen desaturation index de >6%) : nombre de désaturation de plus de 6% par heure de sommeil, MEAN.SPO2 : saturation moyenne en oxygène pendant le sommeil, LOWEST SPO2 : saturation en oxygène la plus basse durant le sommeil, PLMSI (periodic limb movements during sleep index) : mouvements périodiques des jambes par heure de sommeil.

Premier modèle de normalisation
 (normalisation pour l'âge et le sexe)

Deuxième modèle de normalisation
 (normalisation pour l'âge et le sexe avec
 winsorisation)

| Variable | H% | P-value | Variable | H% | P-value |
|------------------|-----------|------------------|------------------|-----------|------------------|
| S1% | 49 | 0.006 | S1% | 62 | <0.001 |
| S1.MIN | 52 | 0.005 | S1.MIN | 60 | <0.001 |
| S2% | 11 | 0.280 | S2% | 10 | 0.292 |
| S2.MIN | 18 | 0.210 | S2.MIN | 23 | 0.140 |
| SWS% | 18 | 0.185 | SWS% | 18 | 0.192 |
| SWS.MIN | 9 | 0.317 | SWS.MIN | 11 | 0.280 |
| REM% | 5 | 0.397 | REM% | 4 | 0.417 |
| REM.MIN | 25 | 0.077 | REM.MIN | 23 | 0.097 |
| RLFSO | 39 | 0.010 | RLFSO | 31 | 0.029 |
| TST | 32 | 0.045 | TST | 27 | 0.067 |
| TAI | 44 | 0.008 | TAI | 39 | 0.017 |
| SLEEP EFFICIENCY | 3 | 0.415 | SLEEP EFFICIENCY | 14 | 0.166 |
| WASO | / | / | WASO | 12 | 0.199 |
| ESS | 52 | 0.003 | ESS | 52 | 0.002 |
| BMI | 43 | 0.009 | BMI | 54 | 0.002 |
| AHI | 63 | / | AHI | 65 | <0.001 |
| ODI3 | 84 | / | ODI3 | 67 | <0.001 |
| ODI4 | 72 | <0.001 | ODI4 | 60 | <0.001 |

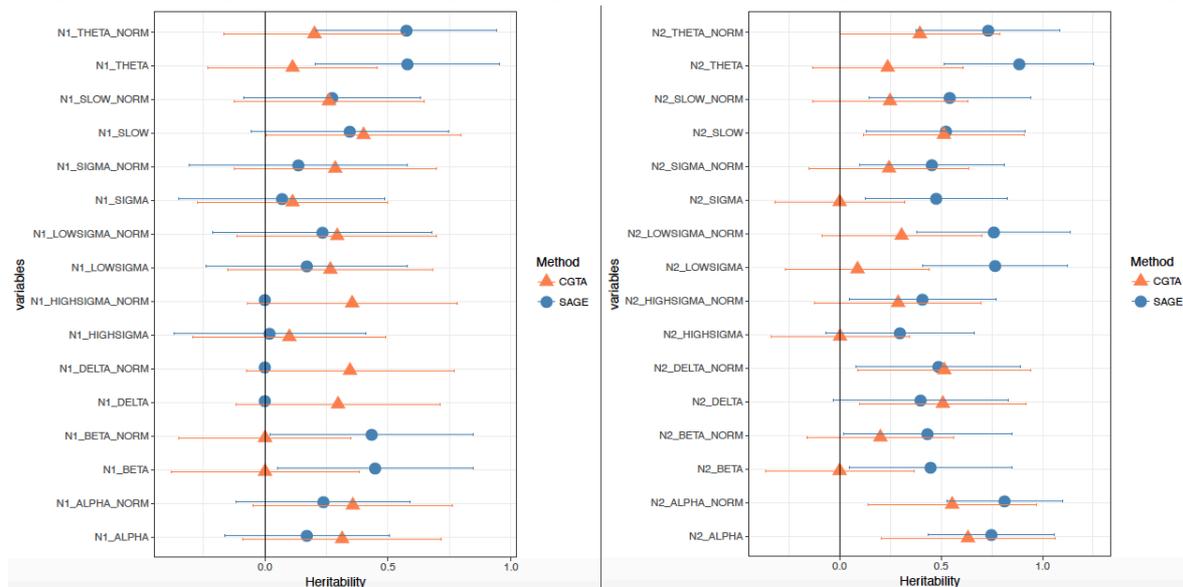
| | | | | | |
|------------------|-----------|------------------|------------------|-----------|--------------|
| ODI6 | 45 | 0.006 | ODI6 | 38 | 0.019 |
| MEAN SPO2 | 40 | 0.021 | MEAN SPO2 | 46 | 0.007 |
| LOWEST SPO2 | / | / | LOWEST SPO2 | 11 | 0.262 |
| PLMSI | 48 | <0.001 | PLMSI | 53 | 0.002 |

Résultats issus de l'analyse sur la cohorte HypnoLaus

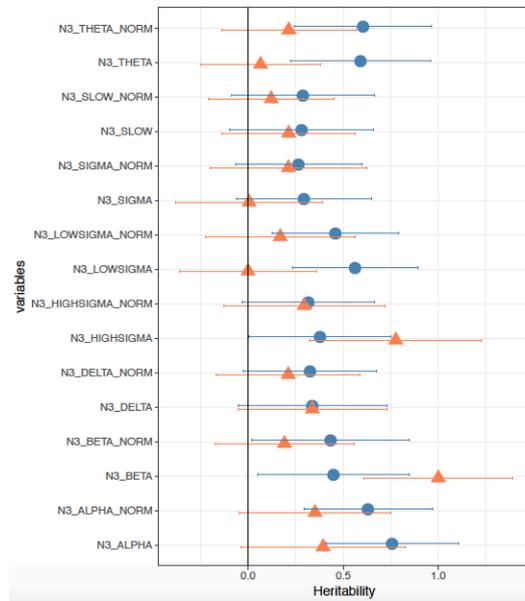
Pour confirmer les résultats, la deuxième méthode statistique décrite plus haut (CGTA) a été utilisée sur la population de la cohorte HypnoLaus. Les résultats sont présentés ci-dessous sous forme de plot de comparaison. Les ronds bleus correspondent aux résultats obtenus avec la première méthode statistique sur la première population (SKIPOGH), avec intervalle de confiance. Les triangles oranges correspondent aux résultats obtenus avec la deuxième méthode statistique sur la deuxième population (HypnoLaus), avec intervalle de confiance. La mention « NORM » indique la winsorisation en plus de la normalisation pour l'âge et le sexe. Un tableau détaillé des résultats issus de l'analyse sur la cohorte HypnoLaus est annexé.

Les résultats obtenus avec la deuxième méthode statistique sur la deuxième population confirment en partie les résultats obtenus avec la première population (SKIPOGH). De nombreux résultats indiquent une héritabilité égale à 0 ou 1, notamment les résultats concernant le sommeil REM et lors de l'utilisation des données en valeurs absolues. Ceci peut être dû à un problème de convergence ou alors l'estimateur est hors de l'intervalle (0-1) et le logiciel l'inscrit à l'une des deux extrémités.

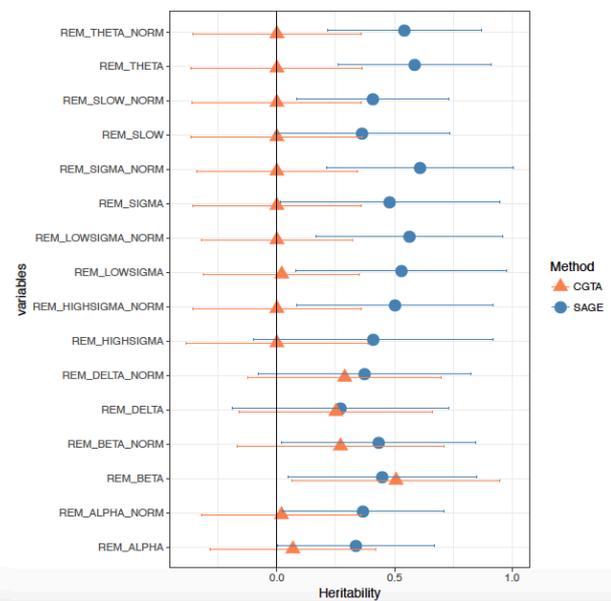
Stade 1 du sommeil avec données en val. rel. Stade 2 du sommeil avec données en val. rel.



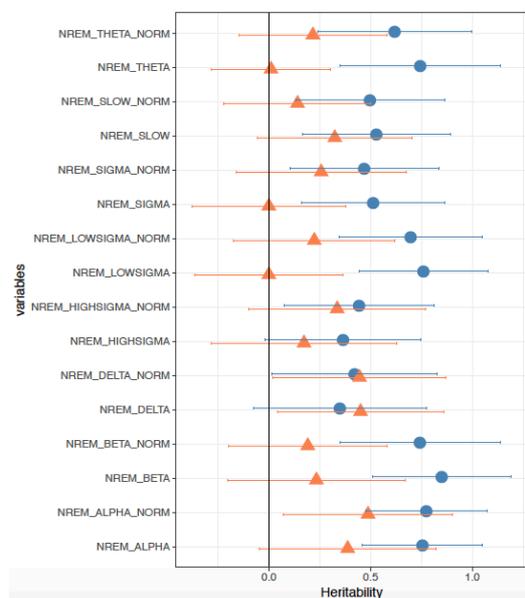
Stade 3 du sommeil avec données en val. rel.



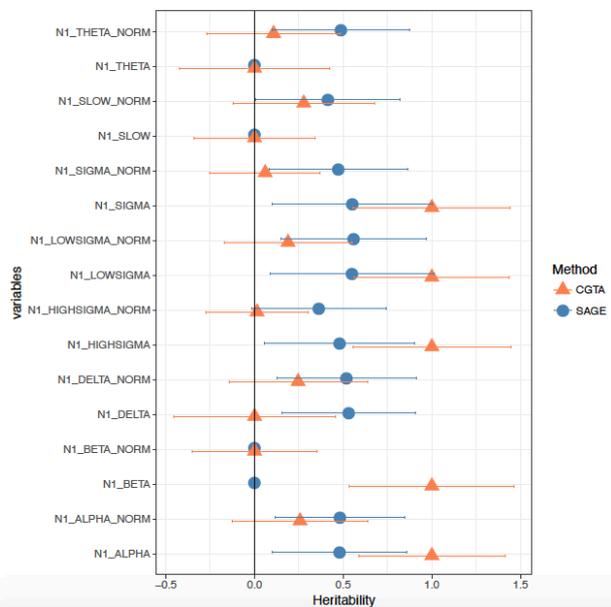
Sommeil REM avec données en val. rel.



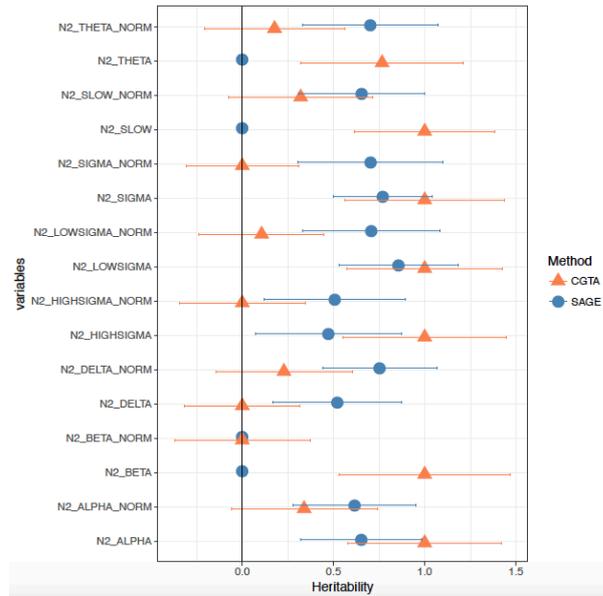
Sommeil NREM en val. rel.



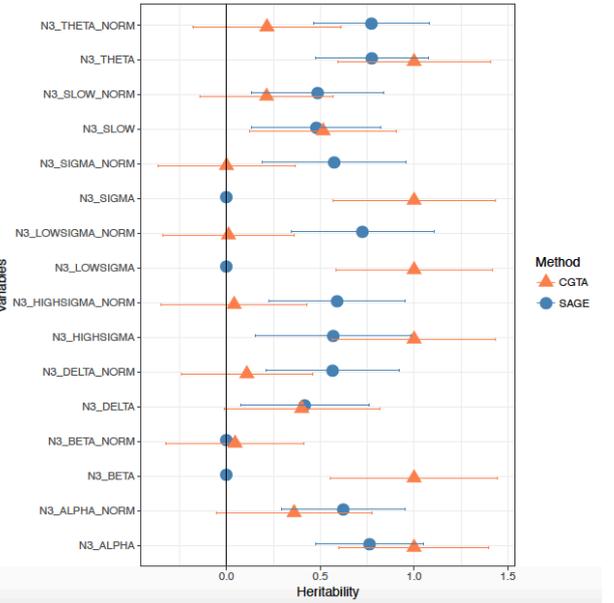
Stade 1 du sommeil avec données en val. abs.



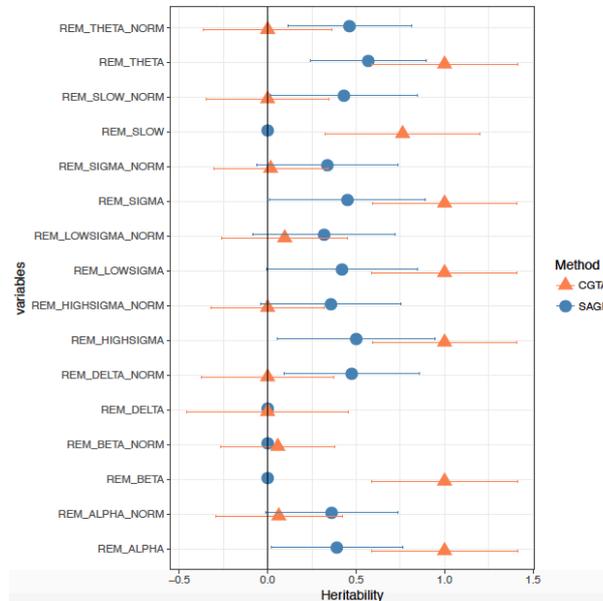
Stade 2 du sommeil avec données en val. abs.



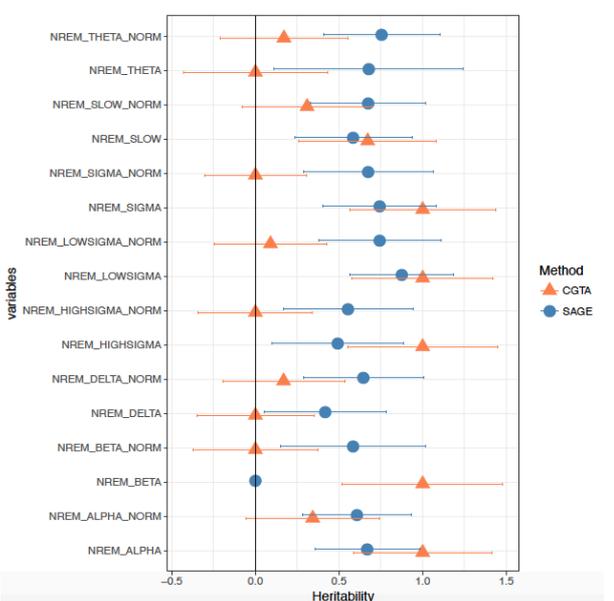
Stade 3 du sommeil avec données en val. abs.



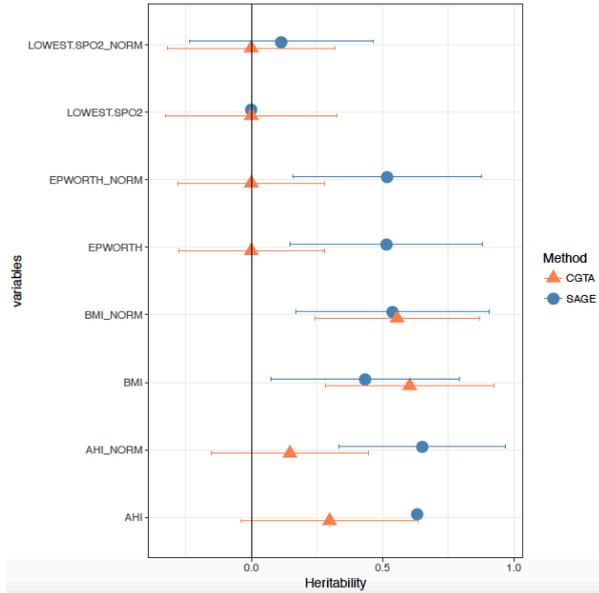
Sommeil REM en val. abs



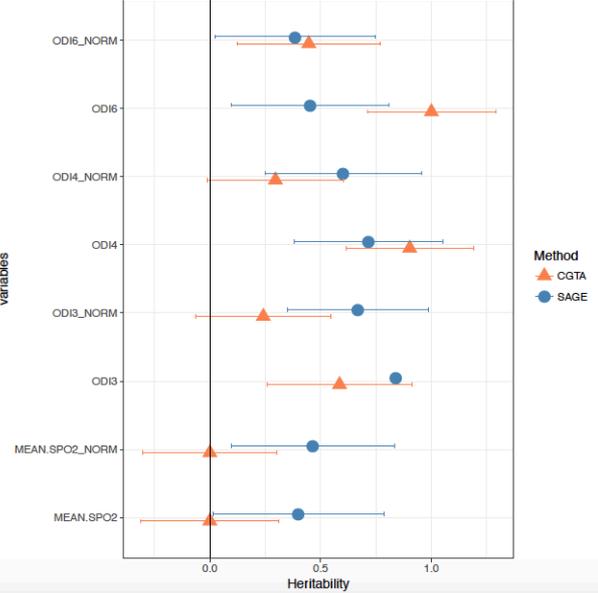
Sommeil NREM en val. abs.



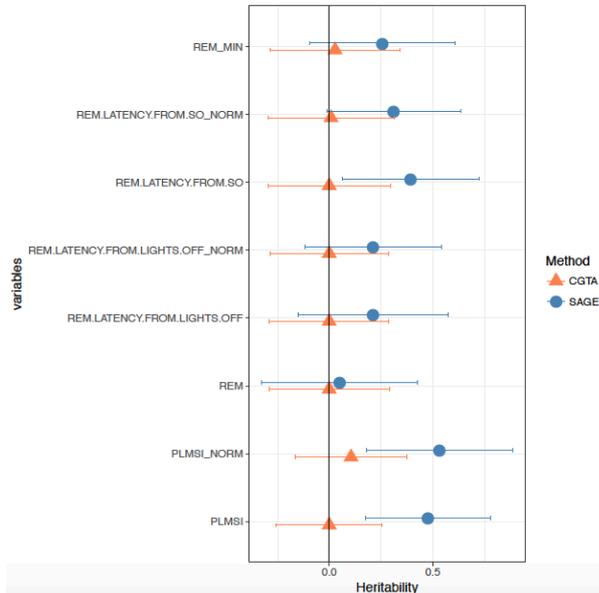
Lowest SPO2, Epworth, BMI, AHI



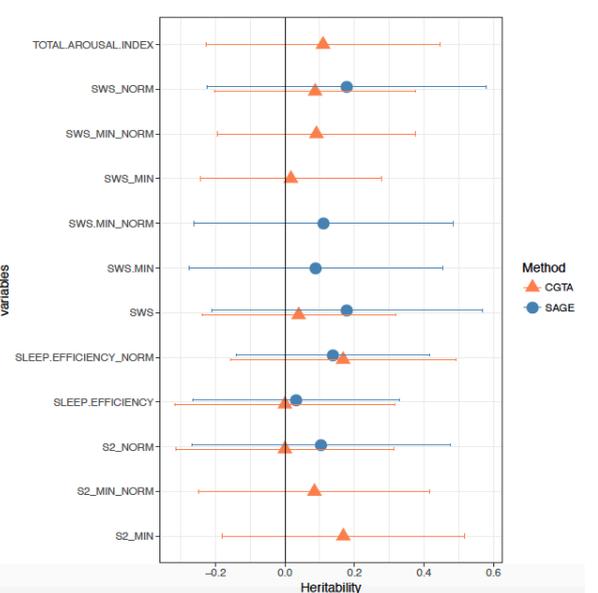
ODI6, ODI4, ODI3, MEAN SPO2

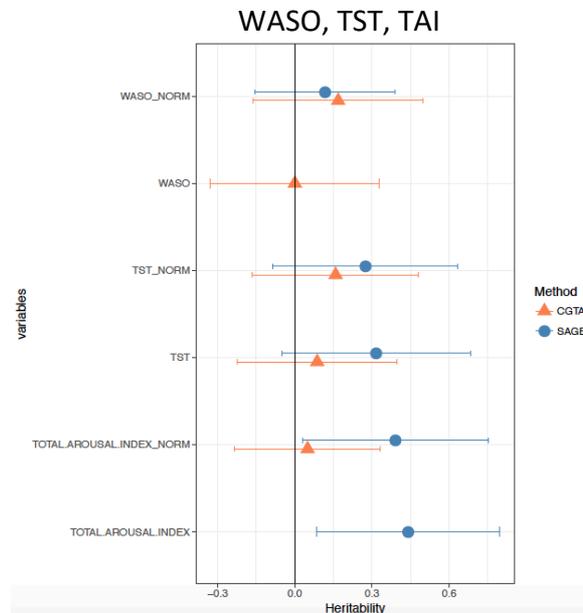


REM, RLFSD, RLFLO, PLMSI



TAI, SWS, Sleep efficiency, S2





Discussion

Analyse des résultats issus de la cohorte SKIPOGH

Architecture du sommeil en considérant les données en valeurs relatives :

- 1) On observe une très grande héritabilité (environ 75%) des ondes alpha durant le non-REM. Ces ondes sont typiquement présentes lors des périodes de relaxation précédant le sommeil. On pourrait donc suspecter que nos capacités d'endormissement proviennent en grande partie du patrimoine génétique légué par nos parents et qu'il y aurait des familles constituées de personnes ayant de la facilité à s'endormir ou au contraire des familles constituées de personnes ayant de la difficulté à s'endormir avec des insomnies.
- 2) On observe également une héritabilité d'environ 75% des fréquences low-sigma durant le sommeil non-REM, en particulier durant stade 2 du sommeil (N2). En revanche, l'héritabilité semble être uniquement d'environ 50% dans le stade 1 (N1). Il faut signaler que les fréquences sigma correspondent aux fuseaux (spindles en anglais) et ces fuseaux sont typiques présents pendant le stade 2 du sommeil et sont même utilisés pour le caractériser (de même que les complexe K). La fonction des fuseaux est encore incertaine, mais l'hypothèse actuelle est que ces fréquences interviennent dans la consolidation de la mémoire. Cette hypothèse découle du fait que la densité des fuseaux augmente après une période d'apprentissage intensif et que les performances de mémorisation corrént avec l'augmentation de l'activité des fuseaux dans le stade 2 du sommeil (33). En extrapolant ces résultats, on pourrait suspecter une héritabilité des capacités de mémorisation liées au sommeil.

- 3) Une héritabilité des fréquences thêta d'approximativement 70% dans le non-REM est également mise en évidence. Selon les hypothèses actuelles, les ondes thêta seraient aussi en lien avec la mémorisation dépendant du sommeil (34)(35) et les compétences de navigation spatiale (36).
- 4) Finalement, une héritabilité d'environ 80% semble être présente pour les fréquences beta durant le non-REM. Cette héritabilité est pratiquement identique pour les stade 1,2 et 3 du sommeil (environ 45%). Les fréquences beta sont associées à des périodes de concentration et de pensées actives ou lors de suppression volontaire de mouvement (37). L'héritabilité observée dans cette étude pourrait être en lien avec l'héritabilité observée dans les pathologies concernant les troubles du contrôle des mouvements ou des comportements.
- 5) De manière générale, le sommeil REM semble être moins héritable (environ 45%) que le sommeil non-REM. Le substrat génétique semble donc être d'une moins grande importance pour les ondes EEG de cette partie du sommeil.
- 6) De manière générale, on observe aussi que l'utilisation du modèle 1 ou 2 de normalisation (donc avec winsorisation en plus de la normalisation pour l'âge et le sexe) change peu les résultats d'héritabilité. Ceci laisse penser que les valeurs extrêmes ne modifient pas de façon significative les valeurs d'héritabilité.

Architecture du sommeil en considérant les données en valeurs absolues :

- 1) Les ondes alpha sont légèrement moins hértables en non-REM, où l'héritabilité baisse de 10% lors de l'utilisation des données en valeurs absolues. En revanche, l'héritabilité ne change pas au niveau du sommeil REM. La programmation génétique de la quantité de sommeil non-REM se ferait donc plutôt en pourcentage de sommeil qu'en quantité absolue de sommeil, ce qui n'est pas le cas pour le sommeil REM.
- 2) L'héritabilité des ondes sigma dans le stade 2 (N2 : 71-86%) correspond bien à l'héritabilité dans le sommeil non-REM (NREM : 74-88%). Ce qui est moins le cas pour le stade 1 (N1 : 55-56%) ainsi que pour le stade 3 (N3 : 72%). Ceci confirme les résultats obtenus avec les données en valeurs relatives, probablement dû au fait que la plus grande partie des ondes sigma se trouvent dans le stade 2.
- 3) Les résultats concernant les ondes thêta sont semblables selon utilisation des données en valeurs relatives ou absolues, avec environ 70% d'héritabilité.
- 4) En ce qui concerne les fréquences beta, le méthode CGTA n'a pas permis d'obtenir des résultats en dehors du stade NREM, où l'héritabilité serait d'environ 58% (selon le modèle de normalisation avec winsorisation).
- 5) De manière semblable aux résultats ci-dessus en valeurs relatives, les ondes du sommeil REM semblent être moins dépendantes des influences génétiques.
- 6) Le modèle avec winsorisation change peu les résultats de manière globale, et de façon inconstante (l'héritabilité est parfois augmentée après cette normalisation et parfois diminuée).

Autres résultats concernant l'architecture du sommeil, les troubles respiratoires au cours du sommeil, les symptômes de somnolence durant la journée et les mouvements périodiques des jambes :

- 1) Nous avons également essayé de voir si la durée des stades de sommeil évalués par la lecture humaine de l'EEG nocturne était héritable. Malheureusement, la p-value de la plupart de ces résultats est supérieure à la limite exigée pour déterminer la significativité statistique. Les résultats concernant le premier stade du sommeil sont revenus statistiquement significatifs avec une héritabilité d'environ 49-62% si on considère le temps passé en stade 1 en pourcentage du sommeil total. En considérant le temps passé en stade 1 en temps absolu en minutes, on retrouve une héritabilité d'environ 52-60%. Nous remarquons que cette héritabilité est très semblable selon la considération des données en temps absolu ou pourcentage de temps total de sommeil.
- 2) Nous remarquons que les résultats concernant la latence d'apparition du sommeil paradoxal sont statistiquement significatifs pour le modèle de normalisation sans winsorisation, avec une héritabilité à hauteur de 39%.
- 3) Une autre variable intéressante semble être héritable à hauteur de 39-44% : il s'agit de l'index de microéveils. Un nombre significatif de ces microéveils nocturnes sont probablement causés par des troubles respiratoires (apnées du sommeil).
- 4) Le score à l'échelle de somnolence d'Epworth semble également être héritable, ce qui pourrait être partiellement en lien avec le nombre de réveils nocturnes et troubles respiratoires nocturnes.
- 5) Selon notre étude, le BMI est héritable à hauteur de 43-54%. L'importance du patrimoine génétique dans l'apparition du surpoids est déjà connue depuis plusieurs décennies. Une étude faite par MacDonald et Stunkard en 1990 sur des jumeaux élevés ensemble ou séparément et publiée dans le New England Journal of Medicine le montrait déjà (38).
- 6) Concernant les troubles respiratoires du sommeil, on observe une héritabilité de 65% de l'index AHI (nombre d'apnées et hypopnées par heure) lors de la normalisation avec winsorisation. Les index de désaturation sont aussi héritables entre 38 et 72%. Pour ces derniers, on observe que l'héritabilité diminue avec l'importance de la désaturation et en pratiquant la winsorisation. Ces résultats évoquent une possible composante génétique dans le contrôle du drive respiratoire. Ce drive est principalement fait par la pression partielle de CO₂ dans le sang. Le moment auquel l'impulsion est donnée au patient pour reprendre la respiration durant l'apnée serait partiellement réglé par le patrimoine génétique. Comme le pourcentage d'héritabilité baisse avec la winsorisation, on peut penser qu'il y a des valeurs extrêmes importantes et fortement héritables, c'est à dire que les membres de certaines familles ont des index très hauts avec un haut nombre de désaturations par heure. Ceci suggère que ce mécanisme de drive respiratoire serait finement régulé. La saturation en oxygène minimale durant la nuit ne semble pas être significativement influencée par le substrat

génétique. En revanche, pour la saturation moyenne en oxygène durant la nuit, nous constatons des résultats significatifs avec une héritabilité estimée à 40-46%. Ceci pourrait être lié au contrôle central de la respiration (chémo-récepteurs) mais aussi aux caractéristiques des structures respiratoires comme la taille des poumons et les spécificités tissulaires des alvéoles dans lesquelles se font les échanges gazeux

- 7) A propos des mouvements périodiques des jambes, on observe une héritabilité d'environ 50%. En 2004, Chen et al. ont obtenu une valeur proche de 60%. L'héritabilité de cette pathologie est complexe, 5 locus ont été mis jusqu'à présent en évidence sur 5 chromosomes différents (2, 9, 12, 14 et 20). Les modèles de transmission ne sont pas tous identiques, la transmission lors de l'atteinte du locus du chromosome 12 se fait de manière autosomique récessive, et lors de l'atteinte des 4 autres locus, la transmission est autosomique dominante (39).

Confirmation des résultats avec la deuxième cohorte (HypnoLaus)

Sans considérer les résultats non interprétables, on retrouve des résultats similaires à ceux obtenus avec la première cohorte :

- 1) Pour les basses fréquences dans le stade 2, en utilisant les données en valeurs relatives et globalement dans le non-REM en utilisant les valeurs absolues.
- 2) Pour les fréquences alpha dans le stade 2, en utilisant les données en valeurs relatives.
- 3) Pour les fréquences beta durant le sommeil REM, en utilisant les données en valeurs absolues.

Il faut signaler que nous n'avons pas d'explication définitive de pourquoi la méthode CGTA confirme seulement ces ondes spécifiques dans certaines conditions et pas d'autres.

Autres comparaisons avec les études précédentes

Nos résultats confirment certains résultats obtenus lors de plusieurs études présentées dans l'introduction. Nous confirmons notamment les résultats de Webb et Campbell de 1983 concernant l'héritabilité de l'efficacité du sommeil. Nous confirmons également les résultats de Linkowski et al. de 1989. Cette équipe avait démontré que la variabilité du sommeil profond est en grande partie génétiquement déterminée alors que le sommeil léger et le sommeil REM sont plus dépendants de l'environnement. L'étude faite par Van Beijsterveldt en 1996 avait montré une très forte héritabilité des bandes de fréquences delta, thêta, alpha et beta. Nous retrouvons également cette héritabilité mais avec des valeurs moins élevées probablement en lien avec la différence de méthodologie. Nos résultats confirment également les résultats obtenus par Ambrosius et al. en 2008. Cette équipe avait mis en avant une influence génétique importante pour les fréquences delta, thêta, alpha et sigma lors du sommeil non-REM. Nous retrouvons également cette forte héritabilité durant le non-REM mais aussi pour les fréquences beta et slow. Cela peut être dû à la méthodologie qui était totalement différente pour leur étude, notamment concernant les participants qui étaient uniquement des jumeaux. En 2014, Vucinovic et al. obtiennent des résultats concernant les fréquences alpha, beta et sigma durant le non-REM chez des jumeaux nouveau-nés. Avec nos résultats, nous confirmons

également ceux-ci. De manière générale, concernant nos résultats, nous observons que ce sont les fréquences du sommeil non-REM et en particulier du stade 2 du sommeil qui sont le plus héritable.

Points forts et limites de l'étude

Le premier point fort de cette étude est l'utilisation de données provenant de plusieurs populations, ce qui permet de limiter la présence de biais de sélection, d'avoir une représentation plus fiable de la population générale et de pouvoir répliquer les résultats.

Le deuxième point fort est l'utilisation de deux méthodes statistiques différentes pour l'analyse des données recueillies. En effet, ceci permet de limiter les biais éventuels associés à une certaine méthode statistique.

Le troisième point fort est l'originalité de l'étude. Nous n'avons pas trouvé d'autres études avec une méthodologie similaire pour analyser l'hérabilité de l'architecture et de la qualité du sommeil.

La principale limitation de cette étude est le nombre relativement restreint de participants. En effet, étant donné la complexité des méthodes statistique utilisées, il est souhaitable d'avoir un grand nombre de participants pour pouvoir pallier au manque de précision qu'implique des méthodes statistiques complexes.

Etudes futures

D'autres études avec un plus grand nombre de participants seraient nécessaires pour pouvoir évaluer avec une meilleure précision la part héritable de la structure et de la qualité du sommeil. Il serait ensuite envisageable de faire des analyses génétiques pour essayer de trouver les gènes responsables de cette structure du sommeil.

Conclusion

Cette étude a permis de confirmer la forte hérabilité concernant certaines bandes de fréquences d'activité cérébrale durant le sommeil. De nouveaux résultats originaux ont également été obtenus, notamment concernant les troubles respiratoires du sommeil et les index de désaturation.

Bibliographie

1. Assefa SZ, Diaz-Abad M, Wickwire EM, Scharf SM. The functions of sleep. *AIMS Neurosci.* 2015;2(3):155–171.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* avr 2015;3(4):310-8.
3. Heinzer R, Haba-Rubio J, Tafti M. [HypnoLaus sleep cohort study]. *Rev Med Suisse.* 2 nov 2011;7(315):2137-8, 2140-1.
4. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology—Frequencies, risk factors and methods in

- population studies. *Mov Disord.* 1 janv 2007;22(S18):S420-3.
5. Roth T. Prevalence, Associated Risks, and Treatment Patterns of Insomnia. *J Clin Psychiatry.* 15 nov 2005;66(suppl 9):10-3.
 6. Webb WB, Campbell SS. Relationships in Sleep Characteristics of Identical and Fraternal Twins. *Arch Gen Psychiatry.* 1 oct 1983;40(10):1093-5.
 7. Linkowski P, Kerkhofs M, Hauspie R, Susanne C, Mendlewicz J. EEG sleep patterns in man: a twin study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* oct 1989;73(4):279-84.
 8. van Beijsterveldt CE, Molenaar PC, de Geus EJ, Boomsma DI. Heritability of human brain functioning as assessed by electroencephalography. *Am J Hum Genet.* mars 1996;58(3):562-73.
 9. Linkowski. EEG sleep patterns in twins. *J Sleep Res.* 1 mars 1999;8(S1):11-3.
 10. De Gennaro L, Ferrara M, Vecchio F, Curcio G, Bertini M. An electroencephalographic fingerprint of human sleep. *NeuroImage.* 15 mai 2005;26(1):114-22.
 11. Buckelmüller J, Landolt H-P, Stassen HH, Achermann P. Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience.* 1 janv 2006;138(1):351-6.
 12. Ambrosius U, Lietzenmaier S, Wehrle R, Wichniak A, Kalus S, Winkelmann J, et al. Heritability of Sleep Electroencephalogram. *Biol Psychiatry.* 15 août 2008;64(4):344-8.
 13. De Gennaro L, Marzano C, Fratello F, Moroni F, Pellicciari MC, Ferlazzo F, et al. The electroencephalographic fingerprint of sleep is genetically determined: A twin study. *Ann Neurol.* 1 oct 2008;64(4):455-60.
 14. Tarokh L, Carskadon MA, Achermann P. Trait-Like Characteristics of the Sleep EEG across Adolescent Development. *J Neurosci.* 27 avr 2011;31(17):6371-8.
 15. Kalak N, Gerber M, Kirov R, Mikoteit T, Pühse U, Holsboer-Trachsler E, et al. The relation of objective sleep patterns, depressive symptoms, and sleep disturbances in adolescent children and their parents: A sleep-EEG study with 47 families. *J Psychiatr Res.* 1 oct 2012;46(10):1374-82.
 16. Vucinovic M, Kardum G, Bonkovic M, Resic B, Ursic A, Vukovic J. Sleep EEG Composition in the First Three Months of Life in Monozygotic and Dizygotic Twins. *Clin EEG Neurosci.* 1 juill 2014;45(3):193-200.
 17. Adamczyk M, Ambrosius U, Lietzenmaier S, Wichniak A, Holsboer F, Friess E. Genetics of rapid eye movement sleep in humans. *Transl Psychiatry.* 7 juill 2015;5(7):e598.
 18. Cox R, Schapiro AC, Stickgold R. Variability and stability of large-scale cortical oscillation patterns. *Netw Neurosci Camb Mass.* 1 oct 2018;2(4):481-512.
 19. Vucinovic M, Kardum G, Vukovic J, Vucinovic A. Maturation Changes of Delta Waves in Monozygotic and Dizygotic Infant Twins. *J Exp Neurosci [Internet].* 27 août 2018;12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6111399/>
 20. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, et al. The Familial Aggregation of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 mars 1995;151(3_pt_1):682-7.
 21. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial Aggregates in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest.* 1 juin 1995;107(6):1545-51.

22. Holberg CJ, Natrajan S, Cline MG, Quan SF. Familial Aggregation and Segregation Analysis of Snoring and Symptoms of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Breath*. 1 janv 2000;4(1):23-31.
23. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ. Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study. *Twin Res Off J Int Soc Twin Stud*. déc 2004;7(6):589-95.
24. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family Aggregation of Upper Airway Soft Tissue Structures in Normal Subjects and Patients with Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2006;173(4):453-63.
25. de Paula LKG, Alvim RO, Pedrosa RP, Horimoto ARVR, Krieger JE, Oliveira CM, et al. Heritability of OSA in a Rural Population. *Chest*. janv 2016;149(1):92-7.
26. Wing YK, Zhang J, Lam SP, Li SX, Tang NL, Lai KY, et al. Familial aggregation and heritability of insomnia in a community-based study. *Sleep Med*. sept 2012;13(8):985-90.
27. Alwan H, Ehret G, Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, Guessous I, et al. Heritability of ambulatory and office blood pressure in the Swiss population. *J Hypertens*. 1 oct 2015;33(10):2061-7.
28. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. déc 1991;14(6):540-5.
29. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchest IL Am Acad Sleep Med. 1 janv 2007;
30. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 oct 2012;8(5):597-619.
31. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med*. mars 2006;7(2):175-83.
32. Feinberg I, Floyd TC. Systematic Trends Across the Night in Human Sleep Cycles. *Psychophysiology*. 1 mai 1979;16(3):283-91.
33. Holz J, Piosczyk H, Feige B, Spiegelhalder K, Baglioni C, Riemann D, et al. EEG sigma and slow-wave activity during NREM sleep correlate with overnight declarative and procedural memory consolidation. *J Sleep Res*. 1 déc 2012;21(6):612-9.
34. Lega BC, Jacobs J, Kahana M. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*. avr 2012;22(4):748-61.
35. Tesche CD, Karhu J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc Natl Acad Sci*. 18 janv 2000;97(2):919-24.
36. Ekstrom AD, Caplan JB, Ho E, Shattuck K, Fried I, Kahana MJ. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*. 2005;15(7):881-9.
37. Zhang Y, Chen Y, Bressler SL, Ding M. Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience*. 22 sept 2008;156(1):238-46.
38. MacDonald A, Stunkard A. Body-mass indexes of British separated twins. *N Engl J*

- Med. 24 mai 1990;322(21):1530.
39. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet.* mai 2004;74(5):876-85.

Annexes :

Tableaux des résultats obtenus avec la population HypnoLaus

Un résultat est considéré comme statistiquement significatif si la valeur de p est inférieure à 0.01 étant donné l'utilisation de la méthode CGTA. Le tableau 1 expose les résultats en considérant les données en valeurs relatives. Le tableau 2 expose les résultats en considérant les données en valeurs absolues. Le tableau 3 expose les résultats concernant le reste des données à propos de l'architecture du sommeil, concernant les troubles respiratoires nocturnes et concernant les mouvements des jambes sans repos.

Tableau 1 : Résultats en termes de pourcentage héritable (H%) selon le stade du sommeil, les différentes bandes de fréquences de l'activité électrique cérébrale (EEG) et selon le modèle de normalisation utilisé. Les résultats de ce tableau sont obtenus en utilisant les données en valeurs relatives. Les résultats statistiquement significatifs sont marqués en rouge.

Premier modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe)

Deuxième modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe avec winsorisation)

| Stade | Fréquence | H% | P-value | Stade | Fréquence | H% | P-value |
|-----------|------------------|---------------|------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| N1 | ALPHA | 31 | 0.056 | N1 | ALPHA | 36 | 0.031 |
| N1 | BETA | <1 | 0.500 | N1 | BETA | <1 | 0.500 |
| N1 | DELTA | 30 | 0.085 | N1 | DELTA | 35 | 0.060 |
| N1 | HIGHSIGMA | 10 | 0.327 | N1 | HIGHSIGMA | 35 | 0.047 |
| N1 | LOWSIGMA | 27 | 0.117 | N1 | LOWSIGMA | 29 | 0.065 |
| N1 | SIGMA | 11 | 0.295 | N1 | SIGMA | 29 | 0.074 |
| N1 | SLOW | 40 | 0.009 | N1 | SLOW | 26 | 0.067 |
| N1 | THETA | 11 | 0.242 | N1 | THETA | 20 | 0.113 |
| N2 | ALPHA | 63 | 0.002 | N2 | ALPHA | 55 | 0.002 |
| N2 | BETA | <1 | 0.500 | N2 | BETA | 20 | 0.095 |
| N2 | DELTA | 51 | 0.003 | N2 | DELTA | 52 | 0.007 |
| N2 | HIGHSIGMA | <1 | 0.495 | N2 | HIGHSIGMA | 29 | 0.059 |
| N2 | LOWSIGMA | 9 | 0.308 | N2 | LOWSIGMA | 31 | 0.039 |
| N2 | SIGMA | <1 | 0.500 | N2 | SIGMA | 24 | 0.081 |
| N2 | SLOW | 51 | <0.001 | N2 | SLOW | 25 | 0.068 |
| N2 | THETA | 24 | 0.074 | N2 | THETA | 40 | 0.011 |
| N3 | ALPHA | 39 | 0.041 | N3 | ALPHA | 35 | 0.022 |
| N3 | BETA | >99 | <0.001 | N3 | BETA | 19 | 0.121 |
| N3 | DELTA | 34 | 0.019 | N3 | DELTA | 21 | 0.102 |
| N3 | HIGHSIGMA | 78 | 0.004 | N3 | HIGHSIGMA | 29 | 0.086 |
| N3 | LOWSIGMA | <1 | 0.500 | N3 | LOWSIGMA | 17 | 0.191 |
| N3 | SIGMA | 1 | 0.492 | N3 | SIGMA | 21 | 0.155 |
| N3 | SLOW | 21 | 0.065 | N3 | SLOW | 12 | 0.194 |
| N3 | THETA | 7 | 0.324 | N3 | THETA | 21 | 0.076 |
| REM | ALPHA | 7 | 0.341 | REM | ALPHA | 2 | 0.454 |

| | | | | | | | | |
|-------------|--------------|-----------|--------------|--|-------------|--------------|-----------|--------------|
| REM | BETA | 51 | 0.016 | | REM | BETA | 27 | 0.127 |
| REM | DELTA | 25 | 0.121 | | REM | DELTA | 29 | 0.085 |
| REM | HIGHSIGMA | <1 | 0.500 | | REM | HIGHSIGMA | <1 | 0.500 |
| REM | LOWSIGMA | 2 | 0.450 | | REM | LOWSIGMA | <1 | 0.500 |
| REM | SIGMA | <1 | 0.500 | | REM | SIGMA | <1 | 0.500 |
| REM | SLOW | <1 | 0.500 | | REM | SLOW | <1 | 0.500 |
| REM | THETA | <1 | 0.500 | | REM | THETA | <1 | 0.500 |
| NREM | ALPHA | 39 | 0.051 | | NREM | ALPHA | 49 | 0.006 |
| NREM | BETA | 23 | 0.208 | | NREM | BETA | 19 | 0.158 |
| NREM | DELTA | 45 | 0.006 | | NREM | DELTA | 45 | 0.015 |
| NREM | HIGHSIGMA | 17 | 0.312 | | NREM | HIGHSIGMA | 34 | 0.063 |
| NREM | LOWSIGMA | <1 | 0.5 | | NREM | LOWSIGMA | 22 | 0.120 |
| NREM | SIGMA | <1 | 0.5 | | NREM | SIGMA | 26 | 0.108 |
| NREM | SLOW | 32 | 0.019 | | NREM | SLOW | 14 | 0.196 |
| NREM | THETA | 1 | 0.470 | | NREM | THETA | 22 | 0.087 |

Tableau 2 : Résultats en termes de pourcentage héritable (H%) selon le stade du sommeil, les différentes bandes de fréquences de l'activité électrique cérébrale et selon le modèle de normalisation utilisé. Les résultats de ce tableau sont obtenus en utilisant les données en **valeurs absolues**. Les résultats statistiquement significatifs sont marqués en rouge.

Premier modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe)

Deuxième modèle de normalisation
(normalisation pour l'âge et le sexe avec
winsorisation)

| Stade | Fréquence | H% | P-value | Stade | Fréquence | H% | P-value |
|-----------|------------------|---------------|------------------|-------|-----------|----|---------|
| N1 | ALPHA | >99 | <0.001 | N1 | ALPHA | 26 | 0.079 |
| N1 | BETA | >99 | <0.001 | N1 | BETA | <1 | 0.500 |
| N1 | DELTA | <1 | 0.500 | N1 | DELTA | 25 | 0.093 |
| N1 | HIGHSIGMA | >99 | <0.001 | N1 | HIGHSIGMA | 1 | 0.458 |
| N1 | LOWSIGMA | >99 | <0.001 | N1 | LOWSIGMA | 19 | 0.123 |
| N1 | SIGMA | >99 | <0.001 | N1 | SIGMA | 6 | 0.335 |
| N1 | SLOW | <1 | 0.500 | N1 | SLOW | 28 | 0.078 |
| N1 | THETA | <1 | 0.500 | N1 | THETA | 11 | 0.296 |
| N2 | ALPHA | >99 | <0.001 | N2 | ALPHA | 34 | 0.042 |
| N2 | BETA | >99 | <0.001 | N2 | BETA | <1 | 0.500 |
| N2 | DELTA | <1 | 0.500 | N2 | DELTA | 23 | 0.086 |
| N2 | HIGHSIGMA | >99 | <0.001 | N2 | HIGHSIGMA | <1 | 0.500 |
| N2 | LOWSIGMA | >99 | <0.001 | N2 | LOWSIGMA | 11 | 0.254 |
| N2 | SIGMA | >99 | <0.001 | N2 | SIGMA | <1 | 0.500 |
| N2 | SLOW | >99 | <0.001 | N2 | SLOW | 32 | 0.034 |
| N2 | THETA | 77 | 0.006 | N2 | THETA | 18 | 0.188 |
| N3 | ALPHA | >99 | <0.001 | N3 | ALPHA | 36 | 0.049 |

| | | | | | | | | |
|-------------|------------------|---------------|------------------|--|------|-----------|----|-------|
| N3 | BETA | >99 | <0.001 | | N3 | BETA | 5 | 0.416 |
| N3 | DELTA | 40 | 0.019 | | N3 | DELTA | 11 | 0.255 |
| N3 | HIGHSIGMA | >99 | <0.001 | | N3 | HIGHSIGMA | 4 | 0.438 |
| N3 | LOWSIGMA | >99 | <0.001 | | N3 | LOWSIGMA | 1 | 0.479 |
| N3 | SIGMA | >99 | <0.001 | | N3 | SIGMA | <1 | 0.500 |
| N3 | SLOW | 52 | <0.001 | | N3 | SLOW | 21 | 0.076 |
| N3 | THETA | >99 | <0.001 | | N3 | THETA | 22 | 0.145 |
| REM | ALPHA | >99 | <0.001 | | REM | ALPHA | 6 | 0.361 |
| REM | BETA | >99 | <0.001 | | REM | BETA | 6 | 0.347 |
| REM | DELTA | <1 | 0.500 | | REM | DELTA | <1 | 0.500 |
| REM | HIGHSIGMA | >99 | <0.001 | | REM | HIGHSIGMA | 21 | 0.500 |
| REM | LOWSIGMA | >99 | <0.001 | | REM | LOWSIGMA | 10 | 0.281 |
| REM | SIGMA | >99 | <0.001 | | REM | SIGMA | 2 | 0.457 |
| REM | SLOW | 76 | 0.002 | | REM | SLOW | <1 | 0.500 |
| REM | THETA | >99 | <0.001 | | REM | THETA | <1 | 0.500 |
| NREM | ALPHA | >99 | <0.001 | | NREM | ALPHA | 34 | 0.040 |
| NREM | BETA | >99 | <0.001 | | NREM | BETA | <1 | 0.500 |
| NREM | DELTA | <1 | 0.500 | | NREM | DELTA | 17 | 0.163 |
| NREM | HIGHSIGMA | >99 | <0.001 | | NREM | HIGHSIGMA | <1 | 0.500 |
| NREM | LOWSIGMA | >99 | <0.001 | | NREM | LOWSIGMA | 9 | 0.285 |
| NREM | SIGMA | >99 | <0.001 | | NREM | SIGMA | <1 | 0.500 |
| NREM | SLOW | 67 | <0.001 | | NREM | SLOW | 31 | 0.040 |
| NREM | THETA | <1 | 0.500 | | NREM | THETA | 17 | 0.188 |

Tableau 3 : Résultats en termes de pourcentage héritable (H%) selon la variable analysée et selon le modèle de normalisation utilisé. S1% : temps de sommeil passé en stade 1 en pourcentage, S1.MIN : temps de sommeil passé en stade 1 en minutes, S2% : temps de sommeil passé en stade 2 en pourcentage, S2.MIN : temps de sommeil passé en stade 2 en minutes, SWS% : temps de sommeil passé en stade 3 en pourcentage, SWS.MIN : temps de sommeil passé en stade 3 en minutes, REM% (rapid eye movement) : temps de sommeil passé en stade REM en pourcentage, REM.MIN : temps de sommeil passé en stade REM en minutes, RLFSO (REM LATENCY FROM SLEEP ONSET) : temps de sommeil avant l'apparition du sommeil REM, TST : (total sleep time) : temps de sommeil total, TAI (total arousal index) : nombre de réveil par heure de sommeil, SLEEP EFFICIENCY : temps endormi divisé par le temps passé au lit, WASO (wake up after sleep onset) : temps passé éveillé pendant la nuit après le premier endormissement, ESS (Epworth Sleepiness Scale) : échelle de somnolence d'Epworth, BMI (body mass index) : poids divisé par la taille au carré, AHI (apnea-hypopnea index) : nombre d'apnées et hypopnées par heure, ODI3 (oxygen desaturation index de >3%) : nombre de désaturation de plus de 3% par heure, ODI4 (oxygen desaturation index de >4%) : nombre de désaturation de plus de 4% par heure, ODI6 (oxygen desaturation index de >6%) : nombre de désaturation de plus de 6% par heure, MEAN.SPO2 : saturation périphérique moyenne en oxygène, LOWEST SPO2 : saturation périphérique en oxygène la plus basse durant la nuit,

PLMSI (periodic limb movements during sleep index) : mouvement périodique des jambes par heure de sommeil.

Premier modèle de normalisation

Deuxième modèle de normalisation

(normalisation pour l'âge et le sexe) (normalisation pour l'âge et le sexe avec winsorisation)

| Variable | H% | P-value | Variable | H% | P-value |
|------------------|---------------|------------------|------------------|-----------|------------------|
| S1% | <1 | 0.500 | S1% | <1 | 0.500 |
| S1.MIN | <1 | 0.500 | S1.MIN | <1 | 0.500 |
| S2% | <1 | 0.500 | S2% | <1 | 0.500 |
| S2.MIN | 17 | 0.221 | S2.MIN | 8 | 0.343 |
| SWS% | 4 | 0.390 | SWS% | 9 | 0.274 |
| SWS.MIN | 2 | 0.448 | SWS.MIN | 9 | 0.254 |
| REM% | <1 | 0.500 | REM% | <1 | 0.500 |
| REM.MIN | <1 | 0.500 | REM.MIN | <1 | 0.500 |
| RLFSO | <1 | 0.500 | RLFSO | 1 | 0.482 |
| TST | 9 | 0.298 | TST | 16 | 0.172 |
| TAI | 11 | 0.298 | TAI | 5 | 0.365 |
| SLEEP EFFICIENCY | <1 | 0.500 | SLEEP EFFICIENCY | 17 | 0.178 |
| WASO | <1 | 0.500 | WASO | 17 | 0.191 |
| ESS | <1 | 0.500 | ESS | <1 | 0.500 |
| BMI | 60 | <0.001 | BMI | 56 | <0.001 |
| AHI | 30 | 0.041 | AHI | 15 | 0.145 |
| ODI3 | 59 | <0.001 | ODI3 | 24 | 0.040 |
| ODI4 | 90 | <0.001 | ODI4 | 30 | 0.014 |
| ODI6 | >99 | <0.001 | ODI6 | 45 | 0.001 |
| MEAN SPO2 | <1 | 0.500 | MEAN SPO2 | <1 | 0.500 |
| LOWEST SPO2 | <1 | 0.500 | LOWEST SPO2 | <1 | 0.500 |
| PLMSI | <1 | 0.500 | PLMSI | 11 | 0.192 |